



Zürich, den 20. Juli 1998

Niedrig dosierte Ovulationshemmer – ein Osteoporoserisiko?

Im Bestreben, das Thromboserisiko und andere Nebenerscheinungen zu minimieren, wurde die Östrogendosis in den kombinierten oralen Kontrazeptiva im Laufe der Zeit schrittweise reduziert. Moderne Mikropillen enthalten denn auch nur noch 20–30 µg Ethinylestradiol. Seit kurzem werden aus osteologischer Sicht vereinzelt Zweifel an dieser an sich wünschenswerten Entwicklung angebracht, welche eine Stellungnahme erfordern.

Der knochenprotektive Effekt von Östrogenen ist unbestritten, sie gelten denn auch als Goldstandard für die Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Verschiedene Studien, unter anderem von Horsman (1983), Williams (1990), Kritz-Silverstein (1993) und Gambacciani (1994) haben gezeigt, dass orale Kontrazeptiva in dieser Altersgruppe einen ähnlich günstigen Effekt ausüben und zwar auch bei niedrigen Dosierungen von 20–30 µg Ethinylestradiol. Weniger brauchbare Ergebnisse liegen zur Adoleszenz vor, während der nicht Knochenabbau, sondern Knochenbildung und Spitzenknochenmasse von entscheidender Bedeutung sind. Wohl konnte Recker (1992) über einen günstigen Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf die Knochenmasse junger Frauen berichten, genaue Dosierungsangaben fehlen jedoch. Eine neuere Untersuchung mit einer 20 µg Ethinylestradiol enthaltenden Pille über nur ein Jahr zeigte keine Veränderung der Knochendichte.

Aufgrund dieser wenig schlüssigen Datenlage ist es verständlich, dass die 1995 von Polatti veröffentlichte Studie aus Padua zu einiger Beunruhigung führte. In dieser Untersuchung erhielten 100 junge Frauen zwischen 19 und 23 Jahren mit Wunsch nach Kontrazeption einen niedrig dosierten Ovulationshemmer, 100 gynäkologische Patientinnen der umliegenden Frauenkliniken dienten als Kontrollgruppe. Die Knochendichte wurde jährlich mittels DXA in der Lumbalwirbelsäule gemessen, die maximale Beobachtungszeit betrug fünf Jahre, die Drop-out Rate 24% resp. 29%. Bei den unbehandelten Frauen stieg der Knochenmineralgehalt in dieser Zeit von $1.15 + 0.09$ auf $1.24 + 0.06$ g/cm² an, bei solchen unter der Pille blieb er konstant, das heisst $1.16 + 0.08$ resp. $1.15 + 0.07$ g/cm². Würde sich die Signifikanz dieser Befunde bestätigen, könnte dies tatsächlich bedeuten, dass der Aufbau der Spitzenknochenmasse in der Adoleszenz durch langjährige Einnahme niedrigstdosierter oraler Kontrazeptiva beeinträchtigt wird. Mögliche Folge wäre ein im späteren Lebensalter erhöhtes Osteoporoserisiko.

Die an sich interessante Studie wirft allerdings eine ganze Reihe von Fragen auf, welche ihre Aussagekraft relativieren. Das Kollektiv wurde aus verständlichen Gründen nicht randomisiert, sodass die beiden Gruppen nur bedingt vergleichbar sind. Wichtige Faktoren, wie körperliche Aktivität, Sport, Alkoholkonsum und Kalziumzufuhr, welche die Knochenmasse erheblich beeinflussen, blieben unberücksichtigt, genaue Angaben zum Körpergewicht (BMI) fehlen. Im Gegensatz zu den densitometrischen Befunden wurden auch keine Unterschiede in den biochemischen Markern des Knochenbaus, insbesondere der alkalischen Phosphatase gefunden. Auch aus statistischer Sicht sind nur beschränkte Aussagen möglich. Unter Annahme eines Variationskoeffizienten von 2-3% für eine sich über viele Jahre erstreckende Longitudinalstudien liegt das Konfidenzintervall bei +5,7 bis 8,5%.

Die angeführten Tatsachen sowie verschiedene in der Arbeit enthaltenen Unzulänglichkeiten und Fehler verbieten weitreichende Schlussfolgerungen, welche zwangsläufig eine Änderung der Verschreibungspraxis zur Folge hätten. Umso dringlicher sind sorgfältig geplante, methodologisch einwandfreie Studien.

Referenzen:

- Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Cappagli B, Piaggese L, Fioretti P. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss. Effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstetrics and Gynecology* 1994, 83: 392-6.
- Horsman A, Jones M, Frances R, Nordin C. The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1983; 309: 1405-7.
- Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Bone mineral content in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993; 83: 100-2.
- Mais V, Fruzzetti F, Aiossa S, Paoletti AM, Guerriero S, Melis GB. Bone metabolism in young women taking a monophasic pill containing 20 µg ethinylestradiol. *Contraception* 1993; 48: 445-52.
- Polatti F, Perotti F, Filippa N, Gallina D, Nappi RE. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51: 221-4.
- Recker RR, Davies KM, Hinders SM, et al. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268: 2403-8.
- Williams SR, Frencheck B, Speroff T, Speroff L. A study of combined continuous ethinyl estradiol and norethindrone acetate for postmenopausal hormone replacement: *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 438-46.

P.J. Keller, Zürich
M. Birkhäuser, Bern
J. Bitzer, Basel
A. Campana, Genf
M. Litschgi, Schaffhausen
M. Neff, Zürich